Hipoglucemia en el recién nacido: muchas preguntas, pocas respuestas

Neonatal hypoglycemia: many questions, few answers

Dr. Néstor E. Vain°

RESUMEN

La hipoglucemia es el trastorno metabólico más frecuente en el recién nacido. Es probablemente una de las pocas causas prevenibles de lesión cerebral. A pesar de esto, el manejo de la hipoglucemia se basó y se basa en evidencia extremadamente limitada. El objetivo es analizar el estado actual del conocimiento sobre los interrogantes aún no resueltos que abarcan desde la definición de hipoglucemia, hasta la población de riesgo para este trastorno, el tiempo durante el cual se debe controlar, el método para hacerlo, la forma de prevenir y tratar la hipoglucemia y las posibles consecuencias sobre el neurodesarrollo.

Palabras clave: *hipoglucemia, recién nacido, factores de riesgo, tratamiento, neurodesarrollo.*

ABSTRACT

Hypoglycemia is the most common metabolic disorder in the newborn. It is probably one of the few preventable causes of brain injury. Despite that, the management of hypoglycemia was based and is based on extremely limited evidence. The objective is to analyze the current state of knowledge about the unresolved questions that range from the definition of hypoglycemia, to the population at risk for this disorder, the time during which the controls should be done, the method to do it, the way to prevent and treating hypoglycemia and the possible consequences on neurodevelopment.

Keywords: *hypoglycemia, newborn, risk factors, treatment, neurodevelopment.*

Cómo citar: Vain NE. Hipoglucemia en el recién nacido: muchas preguntas, pocas respuestas. *Rev Enferm Neonatal.* Diciembre 2020;34:27-32.

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia es el trastorno metabólico más frecuente en el recién nacido (RN). La glucosa es la fuente de energía primaria para el cerebro (y los RN tienen cerebros proporcionalmente muy grandes), que es responsable del 80 % del consumo. La hipoglucemia es probablemente una de las pocas causas prevenibles de lesión cerebral. A pesar de eso, el manejo de la hipoglucemia se basó y se basa en evidencia extremadamente limitada.[1]

Uno de los problemas principales es que la definición de hipoglucemia ha ido cambiando en forma significativa: en la década del 60 se aceptaban glucemias tan bajas como 20 mg/dl, en los 70, hasta de 40 mg/dl y a partir de 1988, el número mágico de 47,5 mg/dl resultó convincente para la mayoría.[2]

¿Cómo se regula la glucemia?

La homeostasis de la glucemia depende del normal funcionamiento de las glándulas endócrinas (hipófisis, suprarrenales y páncreas) y de las reservas en forma de glucógeno (hígado, miocardio), lípidos (tejido graso) y proteínas (tejido muscular).

En condiciones normales, durante la alimentación, el páncreas, por medio de la insulina, favorece el depósito de reservas en forma de glucógeno y lípidos.

° Neonatólogo. Responsable de los Servicios de Neonatología de los Sanatorios de la Trinidad Palermo, San Isidro y Ramos Mejía. Director de la Carrera de Especialista en Neonatología, Facultad de Medicina, UBA.

Correspondencia: nestorvain@gmail.com

Recibido: 17 de marzo de 2020.

Aceptado: 17 de junio de 2020.

Durante el ayuno, el glucagón del páncreas, las hormonas hipofisarias, el cortisol y la adrenalina de las suprarrenales, regulan la glucemia movilizando los depósitos.

El feto recibe a través de la placenta una infusión continua de glucosa y mantiene su normoglucemia gracias a su propia insulina. Durante el trabajo de parto y nacimiento, el estrés genera esteroides y catecolaminas que aumentan la glucemia; el feto responde con un aumento de la producción de insulina. Al nacer se corta esta provisión de glucosa y, en las primeras 2 a 3 horas, la glucemia cae. Este efecto ocurre no sólo en RN con riesgo de hipoglucemia, sino que incluye a los RN normales.[3,4]

En el momento del nacimiento la glucemia suele ser del 70 % del nivel materno. Llega a su nadir alrededor de las 2 horas de vida. Después de las 4 horas, cuando se ponen en marcha los mecanismos hormonales de movilización de las reservas, la glucemia sube, pero continúa por debajo de los valores del adulto hasta alrededor de los 3 o 4 días de vida.[5,6]

¿Por qué ocurre la hipoglucemia con tanta frecuencia en los recién nacidos?

Existen múltiples causas de hipoglucemia en el recién nacido, según dependa de la falta de reservas (los depósitos se forman en el último trimestre) o la inmadurez o disfunción de las hormonas reguladoras. La disfunción puede ser transitoria (hiperinsulinismo) o permanente como se ve en el caso de los errores congénitos del metabolismo, el hipopituitarismo, la insuficiencia adrenal y el hipotiroidismo.[3]

¿En qué recién nacidos debemos intentar detectar una posible hipoglucemia?

En el grupo relacionado con la falta de depósitos de glucógeno, los ejemplos más comunes son los prematuros y los pequeños para la edad gestacional. Cabe señalar que aun los prematuros tardíos y los RN de término temprano (edad gestacional [EG] 37-38 semanas) deberían ser incluidos como población de riesgo probablemente por este mecanismo.[1,3]

El ejemplo típico de hipoglucemia asociada a hiperinsulinismo es el de los hijos de madre diabética: el flujo continuo de excesiva glucosa desde la madre a través de la placenta, hace que el feto, que no es diabético, produzca demasiada insulina. Después de dejar de recibir glucosa de la madre al nacer, este exceso de insulina aumenta el riesgo de hipoglucemia.

También pueden tener niveles elevados de insulina y riesgo de hipoglucemia los RN de alto peso, y los que presentan problemas congénitos como incompatibilidad Rh grave, síndrome de Beckwith Wiederman y nesidioblastosis.

Las poblaciones de riesgo mencionadas anteriormente y en las que parece necesario monitorear la glucemia representan alrededor del 30 % de todos los nacimientos. Tomando el límite tradicional de 47 mg/dl, el 51 % de ellos tendrá algún registro de hipoglucemia y el 19 % demostrará algunos episodios de hipoglucemia grave (< 36 mg/dl).[7]

¿Hace falta medir la glucemia en recién nacidos de término sanos?

En un hospital de Israel, un médico argentino, Rubén Bromiker y col., midieron rutinariamente glucemias en 4000 RN en las primeras horas de vida (media 74 minutos). Ellos demostraron una alta incidencia de hipoglucemia en RN sin factores de riesgo.[8] Más recientemente el grupo de la Dra. Harding publicó un estudio en RN de término (EG 37-41 semanas) totalmente sanos; se midió glucosa intersticial en forma continua y se tomaron muestras de glucemias intermitentes en los primeros 5 días de vida. Encontraron que el 39 % de los RN tuvieron algún episodio de hipoglucemia (< 47 mg/dl). Esos episodios eran más frecuentes en los RN de término temprano (EG 37-38 semanas).[6]

Si bien no se podría en la práctica clínica medir glucemias a todos los RN de término, estos trabajos resaltan la importancia de considerar a los de 37 y 38 semanas dentro de la población de riesgo.

¿Cuáles son los síntomas más característicos?

Basados en los valores que suelen mencionarse como normales, la forma más común de hipoglucemia es la asintomática. Sólo se encuentra cuando se la busca al medir la glucosa en sangre o plasma. Ocasionalmente puede producir signos inespecíficos tales como hipotonía, letargo, mala actitud alimentaria, temblores, convulsiones, hipotermia, apnea, etc. Estos signos se interpretan como causados por insuficiente glucosa en el sistema nervioso central.[3] Es muy importante comprender que, si bien uno está obligado frente a ese tipo de síntomas o signos a medir la glucemia, la forma más común de manifestarse la hipoglucemia en un RN es sin ningún signo clínico que nos lo pueda advertir.

Por eso sería ideal determinar claramente la verdadera población de riesgo con la mayor precisión posible y mejor aún, detectar cuáles son los RN que podrían beneficiarse del tratamiento. Lamentablemente no tenemos una respuesta clara para ninguna de las dos cosas.

¿Sirven las tiras reactivas?

El método estándar de medición de la glucemia es el químico que utiliza la enzima glucosa oxidasa. Las mediciones de glucemia deben ser interpretadas según cómo fue tomada la muestra y cómo fue medida: la glucemia en plasma es entre un 10 y un 12 % más alta que la glucemia en sangre. Con los hematocritos más altos las mediciones de glucemia en sangre son más bajas. Se debe ser cuidadoso con el tiempo desde la extracción hasta la medición y, cuando ésta se demore, es fundamental que la muestra se guarde en tubos con inhibidores de la glicolisis.

También es importante reconocer que las tiras reactivas, el *Glucometer N.R.* y similares, si bien son muy prácticos y útiles, son menos precisos especialmente en los valores bajos. Pueden llegar en esos casos a dar lecturas entre un 10 y un 15 % más altas que las reales. Por esa razón es crucial que cuando se sospecha, en base a ellos, una hipoglucemia con indicación de tratamiento por vía intravenosa (IV), el valor debe confirmarse por un método químico.[9,10]

¿Qué valor de glucemia tiene que tener un recién nacido para decir que está hipoglucémico?

El verdadero nivel de glucemia por debajo del cual se produce daño neurológico es desconocido. Tampoco sabemos cuán prolongada debería ser la hipoglucemia para producir daño.[5,11]

Existen varias definiciones de hipoglucemia, algunas basadas en la presencia de signos clínicos, otras que se respaldan en la neurofisiología, otras metabólicas-endocrinológicas, etc.[4] Para los endocrinólogos los niveles críticos son más altos que los habitualmente elegidos por los neonatólogos: proponen mantener a los recién nacidos en todo momento, con glucemias mayores a 60 mg/dl.[12] Los neonatólogos tendemos a aceptar como normales valores superiores a 47 mg/dl, basados en un trabajo histórico de Alan Lucas.[13] La Academia Americana de Pediatría considera hipoglucemia en las primeras 4 horas de vida a valores inferiores a 25 mg/dl y, entre las 4 y 24 h, 35 mg/dl. Luego sugiere apuntar a mantener siempre valores superiores a 45 mg/dl.[1]

Los episodios de hipoglucemia ¿siempre producen daño en el recién nacido?

En 1988, Alan Lucas publicó un trabajo en recién nacidos prematuros menores de 1850 g de peso al nacer, en el que mostraba que aquellos que tuvieron glucemias por debajo de 47 mg/dl durante tres días o más presentaron serios problemas en el desarrollo cognitivo y motriz a los 18 meses de edad.[13] Esto incluía muchos niños con hipoglucemia asintomática. Es a raíz de este trabajo que se consideró ese número como la glucemia mínima para evitar complicaciones a largo plazo en los recién nacidos. A partir de ahí, muchos trabajos confirmaron que la hipoglucemia, aun asintomática, podía producir daño en el neurodesarrollo.[14-16]

Sin embargo, otros estudios mostraban buena evolución en seguimientos a largo plazo de RN que habían padecido hipoglucemia.[17-19]

En resumen, la información sugiere que los episodios de hipoglucemia neonatal y, particularmente aquellos más profundos y prolongados, pueden dejar secuelas importantes en el neurodesarrollo. Desgraciadamente se desconoce cuál es la glucemia mínima sobre la cual uno debería actuar, ni tampoco queda claro en base a esta información cuáles son los niños que podrían beneficiarse de tratamiento oral y cuáles necesitan administración intravenosa de glucosa.

¿Qué aspectos legales tenemos que cuidar?

Dado el potencial impacto perjudicial que pueden tener los episodios de hipoglucemia en el neurodesarrollo, tiene especial importancia que se tomen los recaudos para evitar un reclamo por mala praxis. Estos son: identificar a todo recién nacido con factores de riesgo para hipoglucemia, confirmar todo valor bajo de glucemia por tiras reactivas con una determinación química y documentar con claridad en la historia clínica la intervención inmediata realizada y el seguimiento hasta la resolución del cuadro.

¿Hasta cuándo debemos controlar la glucemia en los prematuros?

Es importante saber que, si bien en la población de riesgo solemos vigilar las glucemias en los primeros días, los recién nacidos prematuros particularmente los de muy bajo peso de nacimiento pueden presentar episodios de hipoglucemia durante períodos muy largos que llegan en muchos casos hasta la edad de término corregida. Estudios midiendo glucemias intersticiales en esos niños muestran frecuentes descensos

y ascensos hasta valores de hiperglucemia en prematuros aparentemente sanos. Estos episodios ocurren frecuentemente en relación al ayuno y a los periodos postprandiales. No está demostrado que estos ascensos y descensos por arriba y por debajo de los valores considerados normales sean perjudiciales para estos pacientes.[20,21]

¿Cómo podemos prevenir y tratar la hipoglucemia en el niño que impresiona bien?

En la hipoglucemia asintomática del recién nacido de término y prematuro cercano al término, cuando hay una buena succión-deglución, la prevención y tratamiento de elección inicial es la lactancia materna temprana y frecuente. El personal de salud de apoyo a la lactancia resulta fundamental en estas circunstancias. Cuando la madre decide no amamantar, la alternativa es la administración de fórmula. En los casos en que la madre no parece estar generando calostro, puede complementarse temporariamente con fórmula, siempre después de la puesta al pecho.[4]

En los últimos años aparecieron estudios de tratamiento y también de prevención de hipoglucemia en este tipo de pacientes utilizando gel de dextrosa al 40 %.

El estudio más importante del grupo de Nueva Zelanda, mostraba que la administración de 200 mg/kg en la mucosa oral del RN de la población de riesgo que habían presentado hipoglucemia, disminuía la necesidad de internación en la unidad de terapia intensiva neonatal para el tratamiento de la hipoglucemia y permitía un mayor éxito en la lactancia.[22]

Quintana y colaboradores, de Bahía Blanca, Argentina, comunicaron en 2019 los resultados de un estudio aleatorizado de tratamiento de hipoglucemia: un grupo recibía una dosis de 200 mg/kg de dextrosa al 40 % y el otro grupo 9 ml/kg de fórmula. Si bien tuvieron mejor respuesta con la fórmula los autores reconocieron que no podían sacar conclusiones por ser datos preliminares con una muestra incompleta.[23] Cabe señalar que en Argentina no se dispone de preparaciones comerciales de gel de dextrosa al 40 %. Sin embargo, parecería ser factible producirlo en farmacias locales.[24]

¿Cómo enfrentamos la hipoglucemia más grave o prolongada?

Cuándo la hipoglucemia es profunda o prolongada o bien cuando la vía oral no es accesible, debe internarse al recién nacido y administrarse glucosa intravenosa.

Cuando el RN presenta síntomas, se puede administrar un mini bolo de 200 mg/kg y luego una administración constante de glucosa de entre 6 y 8 mg/kg/minuto.[2,24] En RN asintomáticos e hijos de madre diabética una alternativa posible es usar infusiones más lentas para evitar un estímulo excesivo a la producción de insulina y los frecuentes episodios de hiperglucemia resultantes del minibolo.[19]

En casos muy graves y resistentes al tratamiento se han utilizado ocasionalmente glucocorticoides, glucagon y díazóxido.[24]

Más difícil es precisar con qué valor de glucemia para cada edad postnatal debe instituirse el tratamiento. Recientemente se publicó un estudio en niños a los 18 meses, que al nacer tenían riesgo de hipoglucemia y fueron aleatorizados a recibir tratamiento al llegar a glucemias de 47 mg/dl (umbral tradicional) comparándolos con otros tratados recién cuando llegaban a 36 mg/dl. El grupo en el que se toleró glucemias más bajas tuvo más eventos de hipoglucemias por debajo de 36 mg/dl mientras que el que se lo trataba en cuanto llegaba a 47 mg/dl tuvo más estudios diagnósticos y tratamientos invasivos. Sin embargo, no hubo diferencias en el neurodesarrollo entre los 2 grupos.[25]

Como reflexiona Barrington, es difícil decidir entre controlar de más (con el consiguiente dolor por las punciones) y eventualmente tratar de menos (a pesar de que este último ensayo clínico no demuestra diferencias en el pronóstico a largo plazo comparando las 2 definiciones disparadoras de tratamiento). También tratar de más, implica riesgos y daños "colaterales" (psicológicos en los padres, lactancia menos exitosa, etc.).[26]

CONCLUSIONES

Basados en las definiciones y recomendaciones actuales, un alto número de recién nacidos normales y de la población de riesgo presentan episodios de hipoglucemia. Tanto las guías de la Sociedad Argentina de Pediatría, como las de muchas otras asociaciones profesionales indican la pesquisa de hipoglucemia en todos los grupos de riesgo y nuestra obligación actualmente es cumplir con dicha recomendación. Sin embargo, debemos ser conscientes que esto implica hacer punciones de talón o venosas para extracciones de sangre a cerca del 40 % de los recién nacidos. También es importante entender que muchos de estos niños no tendrán indicación de tratamiento y a muchos otros los estaremos tratando sin tener certeza que el tratamiento vaya a beneficiarlos en su pronóstico.

Desconocemos además cuál es el nivel más apropiado en cada momento de la vida del recién nacido para iniciar el tratamiento intravenoso. Peor aún: la internación innecesaria y la hiperglucemia e inestabilidad generada por las administraciones intravenosas de glucosa pueden ser perjudiciales.

Debemos resignarnos a todas estas incertidumbres. Lo que está bien claro es que tenemos más preguntas que respuestas.

Agradecimiento: a la Dra. Norma Rossato por sus sugerencias y aportes para esta revisión.

REFERENCIAS

1. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011; 127(3):575-9.

2. Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in the neonate. *Semin Perinatol*. 2000; 24(2):136-49.

3. Thompson-Branch A, Havranek T. Neonatal Hypoglycemia. *Pediatr Rev*. 2017; 38(4):147-57.

4. Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, Alsweiler JM, McKinlay CJ. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. *Early Hum Dev*. 2017; 104:51-56.

5. Adamkin DH. Metabolic screening and postnatal glucose homeostasis in the newborn. *Pediatr Clin North Am*. 2015; 62(2):385-409.

6. Harris DL, Weston PJ, Gamble GD, Harding JE. Glucose Profiles in Healthy Term Infants in the First 5 Days: The Glucose in Well Babies (GLOW) Study [published online ahead of print, 2020 May 4]. *J Pediatr*. 2020; S0022-3476(20)30295-X.

7. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr*. 2012; 161(5):787-91.

8. Bromiker R, Perry A, Kasirer Y, Einav S, et al. Early neonatal hypoglycemia: incidence of and risk factors. A cohort study using universal point of care screening. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(5):786-92.

9. Dixon KC, Ferris RL, Marikar D, Chong M, et al. Definition and monitoring of neonatal hypoglycaemia: a nationwide survey of NHS England Neonatal Units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017; 102(1):F92-F93.

10. Roth-Kleiner M, Stadelmann Diaw C, Urfer J, Ruffieux C, Werner D. Evaluation of different POCT devices for glucose measurement in a clinical neonatal setting. *Eur J Pediatr*. 2010; 169(11):1387-1395.

11. Hay WW Jr, Raju TN, Higgins RD, Kalhan SC, Devaskar SU. Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr*. 2009; 155(5):612-17.

12. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr*. 2015; 167(2):238-45.

13. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ*. 1988; 297(6659):1304-8.

14. Kaiser JR, Bai S, Gibson N, Holland G, et al. Association between Transient Newborn Hypoglycemia and Fourth-Grade Achievement Test Proficiency: A Population-Based Study. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(10):913-21.

15. Shah R, Harding J, Brown J, McKinlay C. Neonatal Glycaemia and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2019; 115(2):116-26.

16. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, Burakevych N, et al. Association of Neonatal Glycemia With Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(10):972-83.

17. Tin W, Brunskill G, Kelly T, Fritz S. 15-year follow-up of recurrent "hypoglycemia" in preterm infants. *Pediatrics*. 2012; 130(6):e1497-e1503.

18. Goode RH, Rettiganti M, Li J, Lyle RE, et al. Developmental Outcomes of Preterm Infants with Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics*. 2016; 138(6):e20161424.

19. McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, Anstice NS, et al. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med*. 2015; 373(16):1507-18.

20. Mola-Schenzle E, Staffler A, Klemme M, Pellegrini F, et al. Clinically stable very low birthweight infants are at risk for recurrent tissue glucose fluctuations even after fully established enteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015; 100(2):F126-F131.

21. Pertierra-Cortada A, Ramon-Krauel M, Iriondo-Sanz M, Iglesias-Platas I. Instability of glucose values in very preterm babies at term postmenstrual age. *J Pediatr*. 2014; 165(6):1146-53.e2.

22. Harris DL, Weston PJ, Signal M, Chase JG, Harding JE. Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the Sugar Babies Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 382(9910):2077-83.

23. Distefano Ciucci N, Oviedo Crosta M, Durán G, Quintana D, et al. Uso de gel de glucosa al 40 % en el tratamiento de hipoglucemia en recién nacidos con factores de riesgo. Informe preliminar. Presentación oral. 4° Congreso Argentino de Neonatología, 2019. [Consulta: 22-6-20]. Disponible en: https://www.sap2.org.ar/i2/SAP_Trabajos_Libres_previo.php?Accion=Vista_Previa_SAP&Id_TL=3774

24. Comité de Estudios Feto-Neonatales. Hipoglucemia neonatal: revisión de las prácticas habituales [Neonatal Hypoglycemia: Review of usual practices]. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(5):S195-S204.

25. van Kempen AAMW, Eskes PF, Nuytemans DHGM, van der Lee JH, et al. Lower versus Traditional Treatment Threshold for Neonatal Hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2020; 382(6):534-544.

26. Barrington K. (07-05-2020). Glucose screening and treatment in the newborn; what now? [Neonatal Research Blog post]. [Consulta: 15-06-20]. Disponible en: https://neonatalresearch.org/2020/05/07/glucose-screening-and-treatment-in-the-newborn-what-now/